

Problemas matemáticos em MILP de dois níveis aplicado a biologia de sistemas.

Autores: Guilherme Ohira^{*}; Galo Antonio Carrillo Le Roux

Escola Politécnica, Universidade de São Paulo

Autor Correspondente: ^{*}guilhermeohira@gmail.com

Resumo

É possível aumentar a performance de microrganismos, quanto à sua função objetivo industrial, por meio da deleção de genes. Apesar de existir uma miríade de técnicas para se atingir esse fim, são poucas as estratégias para amparar decisões de quais genes devem ser silenciados. É possível abordar esse problema por técnicas de fluxômica e modelos baseados em restrições (CBM). A fim de captar a fisiologia do microrganismo (i.e., função objetivo biológica), ao passo que se melhora a performance do bioprocessamento (i.e., função objetivo industrial), é possível formular um problema de dois níveis misto-inteiro linear (BMILP). O primeiro algoritmo sugerido na literatura, fazendo uso de um BMILP, foi chamado de OptKnock (Burgard *et al.*, 2003). Os autores explicitaram as condições de otimalidade, obtendo assim um problema de programação matemática com restrições complementares (MPCC). A fim de eliminar o termo complementar, os autores sugeriram o uso da teoria da dualidade, descrevendo o problema como um MILP. No entanto nunca foi provado que o MILP resultante possui o mesmo resultado ótimo que o BMILP inicialmente sugerido. Foram realizados alguns experimentos a fim de comparar as duas abordagens. Foi selecionado um modelo genômico de *E. coli* (iAF1260), cujas funções objetivo industriais foram: Succinato, Hidrogênio e Treonina. Foram aplicados algoritmos modificados do OptKnock e sua versão sequencial. Os resultados mostram que, apesar das condições Karush–Kuhn–Tucker (KKT) (Biegler, 2010, p.70) serem respeitadas (para o problema interno), os fenótipos possíveis, no ótimo da função objetivo industrial, de ambos os resultados, são diferentes. É razoável propor que o uso de variáveis duais, como variáveis de otimização, pode alterar a região viável do MILP resultante quando comparado ao BMILP inicialmente sugerido. Esse comportamento pode, ainda, conduzir, erroneamente, à busca na árvore binária (BST), produzindo assim resultados subótimos.

Palavras-chave

Biologia de Sistemas, Fluxômica, BMILP, MPCC.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao suporte do RCGI – *Research Centre for Gas Innovation*, sediado pela Universidade de São Paulo (USP), fomentado pela FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (2014/50279-4 e 2020/15230-5) e pela Shell Brasil. Essa pesquisa foi desenvolvida ainda com suporte do Processo nº 2023/09130-6, fomentada, também, pela FAPESP. Galo Antonio Carrillo Le Roux agradece ao CNPq pela sua bolsa de produtividade à pesquisa (311550/2022).

Referências

BIEGLER, Lorenz T. **Nonlinear programming: concepts, algorithms, and applications to chemical processes**. Society for Industrial and Applied Mathematics, 2010.

Burgard, A. P., Pharkya, P., & Maranas, C. D. (2003). Optknock: a bilevel programming framework for identifying gene knockout strategies for microbial strain optimization. *Biotechnology and bioengineering*, 84(6), 647-657.